



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

KAUAN YUKI RIGONI MIYAZAKI

MUTAÇÕES NO GENE KRAS E SEU PROGNÓSTICO NO CÂNCER COLORRETAL

Trabalho de conclusão de curso
apresentado em formato de artigo
científico ao UniCEUB como requisito final
para a conclusão do curso em
bacharelado para Biomedicina, sob a
orientação do professor Luis Eduardo
Santos Barros

BRASÍLIA

2020

Mutações no gene KRAS e seu prognóstico no câncer colorretal

Kauan Yuki Rigoni Miyazaki¹

Luis Eduardo Santos Barros²

Resumo

O câncer colorretal (CCR) abrange todos os processos neoplásicos relacionados com as subdivisões de cólon, junção retossigmoide, reto e ânus. Ocupa o terceiro lugar em frequências de cânceres malignos no mundo e o segundo em índice de letalidade. O oncogene KRAS é um forte precursor para a evolução do CCR, sendo que em 30 a 50% dos casos globais de cânceres colorretais, o gene se encontra mutado, levando a um quadro de desregulação no crescimento celular, proliferação e sobrevivência celular através de diversas cascatas de sinalização como a MAPK, PI3K e PLD. Por muitos anos até os dias de hoje são estudadas as terapias gênicas para o combate das mutações nos principais códons 12, 13, 61 e 143, tendo até então um pequeno progresso. O presente trabalho conta com uma revisão narrativa com a finalidade de apresentar o CCR em sua mutação no gene KRAS, suas vias de transdução e sua abordagem terapêutica.

Palavras-chave: RAS, KRAS, Câncer colorretal.

KRAS gene mutations and their prognosis in colorectal cancer

Abstract

The colorectal cancer (CRC) encompasses all neoplastic processes related to the subdivisions of the colon, rectosigmoid junction, rectum and anus. It occupies the third place in the frequency of malignant cancers in the world and the second in lethality index. The KRAS oncogene is a strong precursor for the evolution of CRC, in 30 to 50% of global cases, the gene is mutated, leading to a picture of dysregulation in cell growth, proliferation and cell survival through several signaling cascades such as MAPK, PI3K and PLD. Gene therapies for combating mutations in major codons 12, 13, 61, 143 have been studied for many years until today, with little progress. The present work has a narrative review in order to present the CRC in its mutation in the KRAS gene, its transduction pathways and its therapeutic approach.

Keywords: RAS, KRAS, Colorectal cancer.

¹ Estudante de Biomedicina do UniCEUB

² Professor do UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

Com um diagnóstico de mais de 1,8 milhões de novos casos em 2018, o câncer colorretal (CCR) ocupa o terceiro lugar em frequências de cânceres malignos no mundo, ficando atrás somente do câncer de pulmão e de mama. Atualmente é a malignidade gastrointestinal mais frequente nas pessoas, e o segundo tipo de câncer com maior índice de letalidade no mundo, perdendo somente para o de pulmão (WHO, 2018).

O câncer colorretal é caracterizado como uma neoplasia que pode acometer regiões do cólon, reto e ânus (intestino grosso), tendo uma progressão lenta e geralmente assintomática. É necessária uma análise em casos de sintomas e sinais de alerta como alterações do hábito intestinal, dor abdominal, sangue oculto e alterações nas fezes, sendo método diagnóstico do CCR a realização de biópsias, exames físicos, tomografias e dosagem do antígeno carcinoembrionário (MENEZES et al., 2016).

A incidência do CCR é maior em homens e em afrodescendentes, sendo também diretamente proporcional à idade (≥ 50 anos). 75% dos casos advêm de pessoas com idade igual ou superior a 50 anos, 20% de origem familiar, e os últimos 5% de síndromes e inflamações intestinais (ASSIS, 2011).

Para Dinu et al. (2014), o acúmulo de severas alterações genéticas, incluindo anormalidades cromossômicas, mutações genéticas e mudanças epigenéticas, acabam alterando genes que atuam na proliferação, diferenciação, apoptose e angiogênese celular, que por fim direcionam ao desenvolvimento do CCR.

A carcinogênese do CCR depende de vários fatores e vias, como uma baixa regulação dos genes supressores de tumor, incompatibilidade nos genes de reparo e a ativação de oncogenes. Dentro de todas as possibilidades de formações tumorais, o oncogene RAS possui um papel bem estabelecido no crescimento celular, na sua regulação e em suas funções. Há três isoformas humana conhecidas, NRAS, HRAS e KRAS. Mutações no gene RAS representam de 30% a 50% dos casos globais de cânceres colorretais, sendo que o gene KRAS representa 86% de todas as mutações no gene RAS (ARRINGTON et al., 2012).

O KRAS é uma peça importante para a sinalização molecular por meio de receptores de sinal de crescimento da superfície celular, como por exemplo, o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que por sua vez está relacionado à replicação celular. Muitos estudos apontam que o KRAS está relacionado a diferentes vias de sinalização que implicam no câncer colorretal como RAS/RAF/ MAPK (LI et al., 2019).

Quando ativado, o KRAS se torna em seu estado selvagem, é estimulado pelo EGFR e inicia uma cascata de transdução de sinais que proporcionam diferentes efeitos, incluindo

supressão da apoptose, crescimento, transformação e diferenciação celular, angiogênese e migração (DOBRE et al., 2015).

Em contraste ao KRAS tipo selvagem, mutações pontuais em códons proporcionam uma diferente via de ativação que se liga diretamente e permanentemente ao GTP, não necessitando da estimulação do EGFR. Essa mudança do gene torna agora o KRAS mutado, que acaba tendo grande relevância na aplicação terapêutica em contraste aos casos do tipo selvagem, pois o CCR com KRAS mutado carece de resposta ao tratamento à inibição via MAPK através de drogas direcionadas aos EGFR, como o cetuximabe e o panitumumabe. Portanto, o status mutacional do KRAS é um fator crítico ao considerar o uso de terapias direcionadas. (BLAJ et al., 2017).

As mutações ativadoras do gene KRAS que resultam na ativação independente da EGFR para a via MAPK representam um total de 30-54% de todos os casos de tumores metastáticos colorretais. As alterações mais encontradas se localizam no códon 12 (aproximadamente 82% dos casos de KRAS mutados) e no códon 13 (aproximadamente 17%). Mutações em outras posições, como os códons 61 e 146 também são reportados, porém representam menores proporções (1-4%) em relação à mutação do KRAS (NEUMANN et al., 2009).

Especificamente mutações no códon 12 são os principais focos de mutações. Os tipos mais comuns de mutações são G12C, G12V e G12D. Estudos laboratoriais comprovam que essas variações pontuais na mutação do gene KRAS possuem diferentes sensibilidades para agentes quimioterápicos, o que significa que os vários tipos de mutações no gene (não só os principais do códon 12) possuem características clínicas distintas, assim como na resposta terapêutica (JIA et al., 2017).

Há atualmente diversos testes para que seja pontuado o tipo de mutação no gene KRAS para a escolha do quimioterápico. O método mais frequentemente utilizado é o sequenciamento por PCR, na qual uma pequena amostra de DNA advinda principalmente de um ou mais pólipos são retirados do paciente e submetidos ao teste, que por fim apresenta se o câncer é derivado ou não de mutação no gene KRAS, onde, caso seja, aponte o local específico da mutação (ÂNGULO et al., 2010).

Diante do exposto, o estudo teve como objetivo analisar a relevância do gene KRAS no câncer colorretal, avaliando suas mutações, vias e interações que acabam sendo de grande importância para a determinação de alvos terapêuticos.

2. METODOLOGIA

Segundo Bento (2012), revisão de literatura é todo um processo de busca, interpretação e descrição de dados da literatura como livros e artigos de jornais e periódicos que correspondem a uma pergunta ou objetivo predefinido.

A revisão de literatura compreende vários tipos considerando os diversos campos de conhecimento e sua metodologia de pesquisa. A revisão de literatura narrativa aqui aplicada é fundamentada em uma síntese de resultados de estudos individuais afim de estabelecer uma interconexão para o desenvolvimento de um novo tópico (GALVÃO; RICARTE, 2019).

O presente trabalho teve como proposta realizar uma abordagem sobre o proto-oncogene KRAS por meio de autores de diversas plataformas e base de dados como: Biblioteca Virtual e Saúde (BVS), Public Medicine (Pubmed) e jornais científicos tendo principalmente como palavras-chave: RAS, KRAS e câncer colorretal tanto em língua portuguesa como na inglesa abrangendo um período de 11 anos (2009-2011).

3. DESENVOLVIMENTO

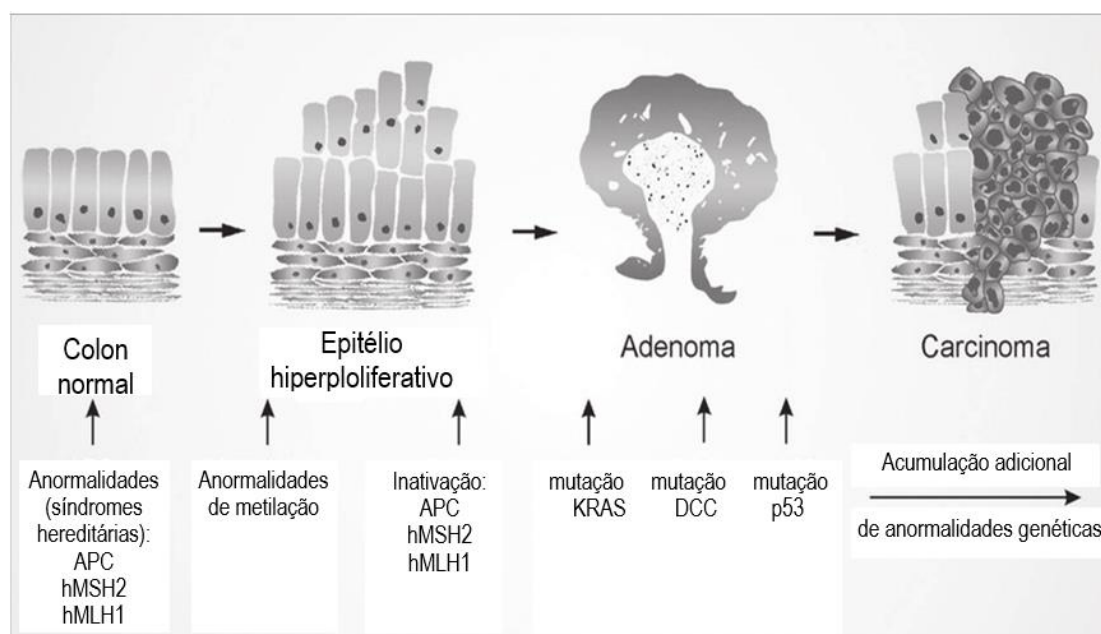
3.1 Câncer colorretal

O câncer colorretal se situa em terceiro lugar nas causas mais comuns de cânceres em nível global, sendo caracterizado como um acometimento neoplásico na região do intestino grosso, especificamente nas divisões de cólon, junção retossigmoide, reto e ânus. Por mais que seja mais frequente em idosos, o CCR possui um pior prognóstico quanto mais precoce for o seu desenvolvimento, tendo como fatores de risco o histórico familiar, alta ingestão de gorduras animais, etilismo, tabagismo, obesidade e sedentarismo (MENEZES et al, 2016).

O CCR geralmente é assintomático, porém deve-se avaliar todos os sinais de alerta como dores e/ou quaisquer alterações no trato intestinal como diarreia, obstipação e sangue nas fezes, assim como a observação e remoção precoce de pólipos que fazem parte de 90% das neoplasias malignas colorretais (BALLESTER; RASHTAK; BOARDMAN, 2016).

De acordo com a figura 1, o desenvolvimento do câncer colorretal ocorre devido a distintas e cumulativas alterações genéticas como mutações em genes supressores de tumor (APC e P53) e em oncogenes (KRAS). O diagnóstico padrão-ouro para a análise de diversos genes é o sequenciamento de DNA através dos próprios pólipos retirados através da colonoscopia. A terapia gênica continua em constante evolução devido aos numerosos genes mutantes relacionados ao CCR (PARREIRAS et al., 2013).

Figura 1: Sequência adenoma-carcinoma: Desenvolvimento do câncer colorretal em suas áreas epiteliais e suas respectivas mutações – APC, p53 e KRAS.



Fonte: modificado de Brosens (2011).

3.2. O gene KRAS

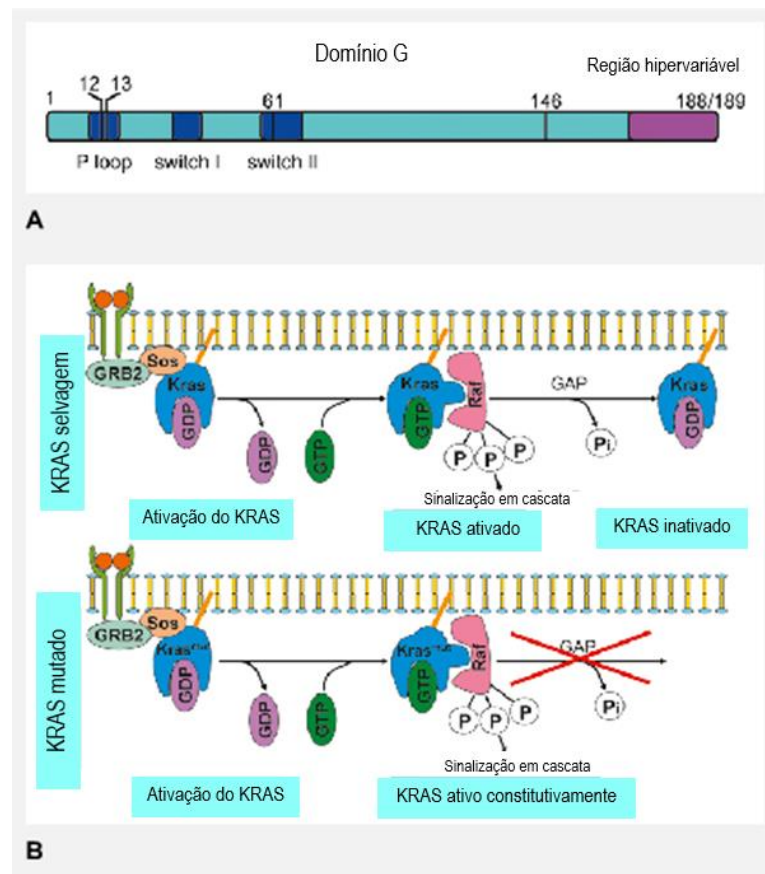
Aproximadamente 30% dos cânceres em humanos são derivados de mutações nos genes RAS, sendo representada por 3 principais genes, NRAS, HRAS e KRAS. Essas proteínas possuem domínios de ligação idênticos e, portanto, interagem com o mesmo efeito de cascata. Devido às diferenças em suas modificações pós-transducionais, eles possuem diferentes rotas e se localizam em microdomínios distintos. É sabido que versões oncogênicas de HRAS são melhores que ambas as outras para transformar células de fibroblastos, enquanto NRAS é melhor para células hematopoiéticas e KRAS presente em 90% de cânceres pancreáticos e 30-50% em câncer colorretal (PARIKH; SUBRAHMANYAM; REN, 2009).

Segundo Jancík et al (2010), o gene KRAS é pertencente a superfamília RAS que é caracterizada pela presença de um domínio G catalítico. Dentro desta família há três proteínas mais frequentemente estudadas, Harvey-RAS (HRAS), Neuroblastoma-RAS (NRAS) e duas variantes de Kristen-RAS (KRAS), um conhecido como KRAS4A que é fracamente expresso em células humanas, e sua forma dominante conhecido como KRAS4B, que é expresso mais regularmente.

Como representado na figura 2 o KRAS em seu estado fisiológico é ativado por receptores de membrana e passa para seu estado selvagem, onde ocorre o desenvolvimento de uma

cascata de sinalização que acabam promovendo uma sobrevivência celular, crescimento, transformação e diferenciação celular. Neste mesmo conceito, mutações pontuais em códons deste gene proporcionam uma ligação permanente ao GTP, tornando a célula ativa sem depender da regulação dos receptores de membrana, tornando o gene KRAS mutado (MESSERSMITH, 2011).

Figura 2: Gene KRAS: (A) Domínio G do gene KRAS, principais mutações ocorrem nos códons 12, 13, 61 e 146. (B) Ativação da proteína através do receptor celular através da GRB2 e SOS possibilitando a sinalização celular através do KRAS em seu estado GTP. Em casos mutações no gene, não há ação das GAPs, que são responsáveis pela hidrólise do GTP, mantendo o KRAS em seu estado ativo permanentemente.



Fonte: modificado de Wicki (2010).

O gene KRAS possui um papel bem estabelecido no crescimento e regulação celular, assim como em sua proliferação, apoptose, migração e diferenciação. Mutações no gene KRAS correspondem a 86% de todas as mutações no gene da família RAS, sendo responsável por aproximadamente 30-50% de todos os casos de CCR. Diversos estudos epidemiológicos apontam que mutações nesse gene em diferentes códons como principalmente no 12 e no 13 acabam por formar diferentes variações neste gene, que acabam

resultando em uma grande diferenciação de métodos diagnósticos, tornando um prognóstico complicado e tornando necessário diferentes análises estatísticas para o estudo (ARRINGTON et al., 2012).

Segundo Sadough et al. (2020), em seu trabalho diversas pesquisas da organização mundial da saúde ao redor do mundo foram pontualmente selecionadas (n =164) através de uma meta-análise investigando a prevalência da mutação no gene KRAS em CCR primário (37069 sujeitos) e em casos de metástase (36477 sujeitos). Em pacientes com CCR primário, aproximadamente 33,14% dos sujeitos apresentam mutações no gene KRAS, e em casos de metástases, há uma prevalência média de 38,62% de casos, tendo um valor estimado de mutações nos códons 12 e 13 de 76,69% e 28,49% respectivamente.

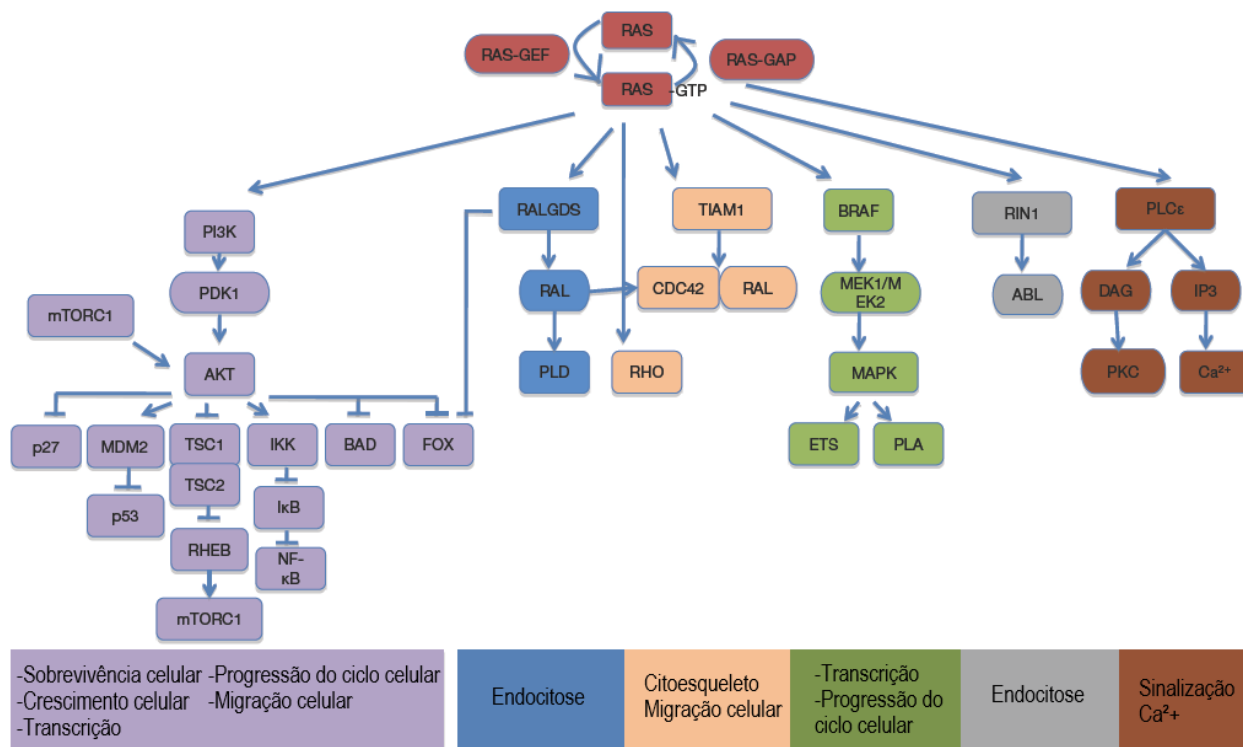
3.3. Cascatas de ativação

A proteína KRAS participa da transdução de sinal, onde, por meio de sinais intracelulares, ela permanece inativa até se ligar ao GTP e se tornar ativa. Uma vez que a GTP se liga à proteína KRAS, ocorre uma série de mudanças em seus aminoácidos para a formação de fatores de troca de nucleotídeos de guanina (GEFs) e proteínas ativadoras de GTPase (GAPs), na qual são responsáveis pela catalização da troca da proteína G ligada à GDP para GTP e hidrolização da GTP respectivamente (JANCÍK et al., 2010).

KRAS é uma GTPase que é regulado por um receptor tirosina quinase como a EGFR. Estes receptores são responsáveis por estimularem a atividade do gene KRAS ao se ligarem com seus respectivos ligantes, tendo posteriormente um controle negativo com a hidrolização do GTP e, portanto, a inativação do KRAS. BRAF é uma proteína que é ativada pelo gene KRAS e representa o elemento principal na cascata RAF-MEK-ERK (MAPK), que é responsável pela proliferação, diferenciação, motilidade e diversos outros aspectos celulares derivados da fosforilação da ERK, como por exemplo os componentes do citoesqueleto e fatores de transcrição. O KRAS pode também ativar outras vias além da MAPK, como as vias PI3K, PLD e outros (Figura 3), que são responsáveis pela transcrição e sobrevivência celular, e estimulação de segundos mensageiros respectivamente (MORKEL et al., 2015).

A proteína RAS funciona como um ciclo entre GDP inativo e GTP ativo, onde, uma vez ativo, se torna capaz de controlar diversos fatores como a sobrevivência, crescimento, progressão e transcrição celular, endocitose e migração.

Figura 3: Cascatas de ativação do gene da família RAS – Principais vias de transdução estimuladas devido à ativação do gene RAS e suas respectivas respostas celulares.



Fonte: Modificado de Carpeño (2013).

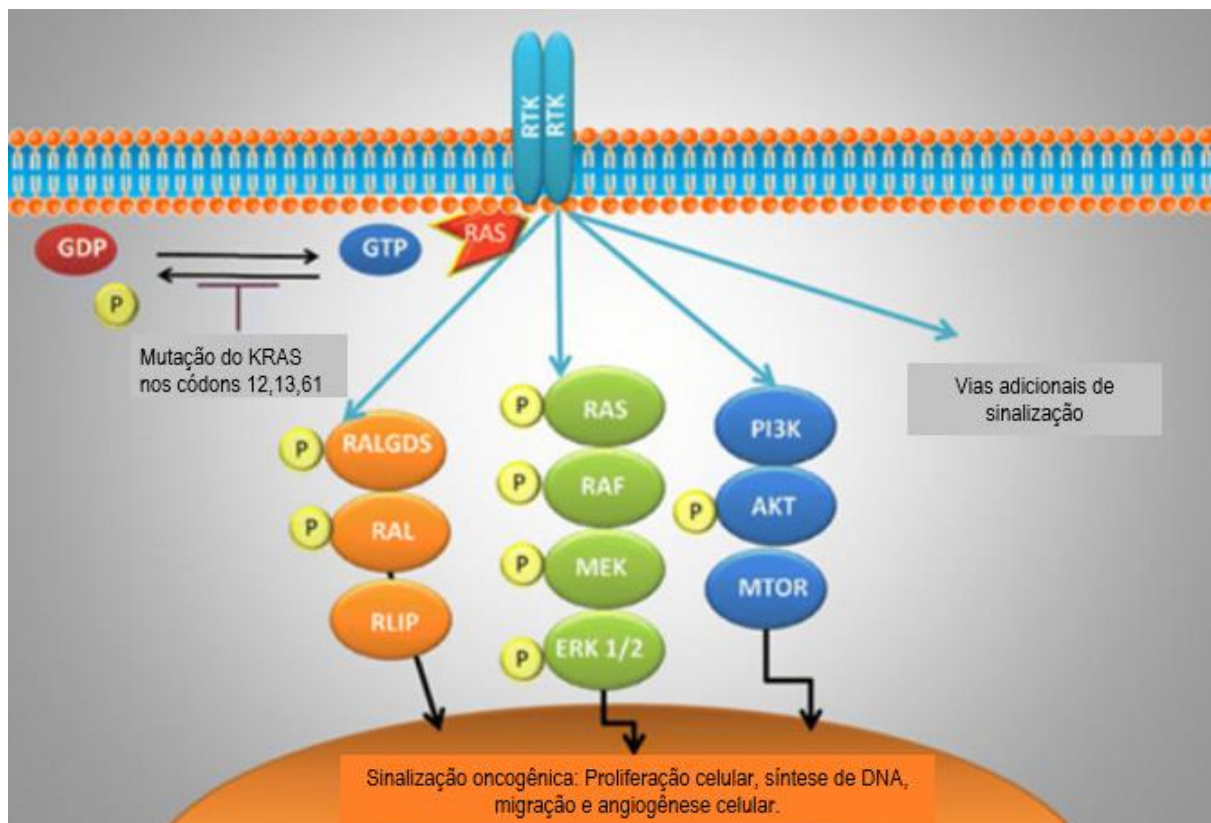
3.4. Gene KRAS mutado

O gene RAS existe em suas formas não ativas (GDP) e ativas (GTP) e a transição entre estes dois estados é responsável pelo evento de transdução de sinal que ocorre entre os receptores da superfície celular até o interior da célula, na qual desempenha papel crucial no crescimento celular e sua diferenciação. Em condições fisiológicas, essa mudança é catalisada por dois fatores de troca de guanina conhecidos como SOS1/2, na qual promovem a ativação da proteína RAS ao estimularem a troca de GDP para GTP (PORRU et al., 2018).

A mutação do gene KRAS é um grande responsável genético para a progressão do adenoma no câncer colorretal, atuando diretamente na estimulação das vias RAS/MAPK através da permanência constitutiva no estado GTP, que proporciona uma perda na função da regulação da cascata, seguindo para um quadro de desregulação no crescimento celular, proliferação e sobrevivência celular (Figura 4) (INOUE et al., 2012).

Como confirmado anteriormente, segundo Jancík (2010), mutações encontradas em uma forma oncogênica da proteína RAS prejudicam a atividade de GTPase e tornam a proteína KRAS não responsiva às proteínas GAP, induzindo assim seu estado ativo.

Figura 4: Principal alteração em casos de gene KRAS mutado - permanência constitutiva no estado GTP, gerando uma estimulação contínua nas vias de transdução.



Fonte: Modificado de Bhattacharya (2015)

Em relação aos códons mutados, Neumann et al. (2009) afirmam em seu estudo que a mutação no gene KRAS ocorre principalmente nos códons 12 e 13, sendo mais frequente as variações de glicina para aspartato no códon 12 (G12D, 36%), glicina para valina no códon 12 (G12V, 21.8%) e glicina para aspartato no códon 13 (G13D, 18.8%), apontando 76,6% de todas as mutações em tumores primários e em metástases. Fazendo uma correlação, Jones et. al. (2017) cita que pacientes com mutações no códon 12, principalmente nos pontos G12C e G12V, possuem um pior prognóstico quando comparado a mutações em outros códons como o 13 e o 61.

3.5. Abordagem terapêutica

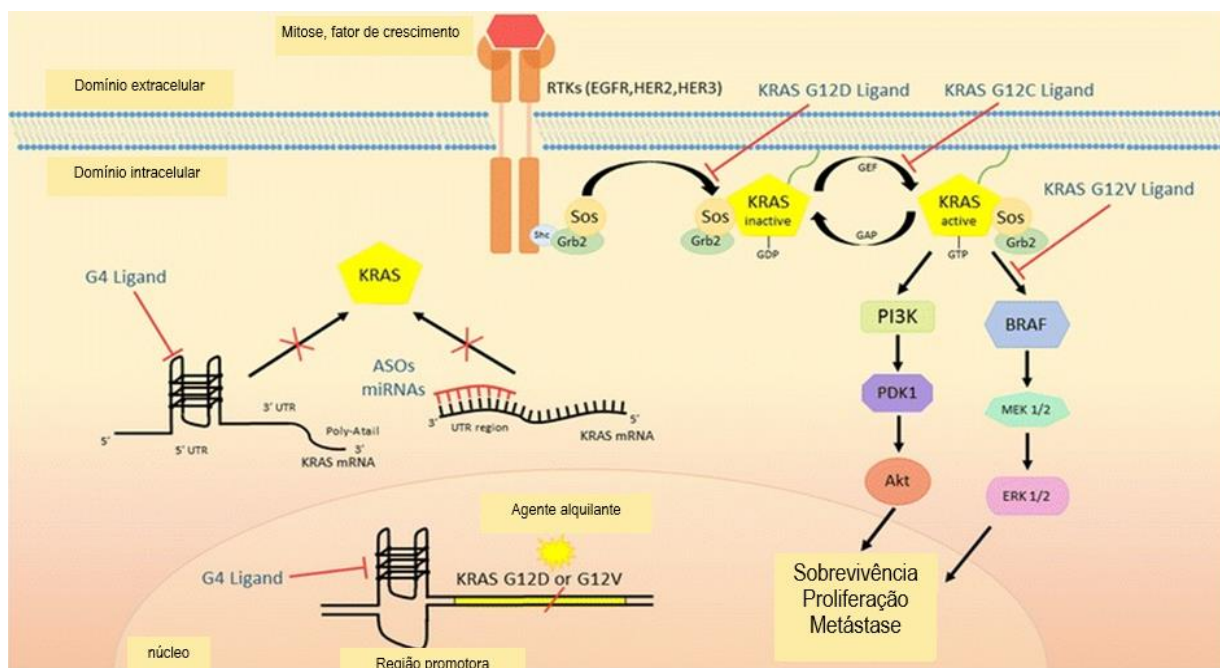
Segundo Porru et al. (2018), a maioria dos cânceres epiteliais humanos são caracterizados pela ativação funcional de fatores de crescimento e receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O EGFR é um receptor tirosina quinase que, ao desencadear uma série de sinais intracelulares, controla a proliferação de células cancerosas, a diferenciação, a angiogênese e a disseminação de metástases. Em particular, 60-80% dos pacientes com CRC super expressam EGFR, sendo um benefício clínico quando aprovado o

uso de anticorpos monoclonais humanizados como cetuximabe e panitumumabe, direcionados contra o domínio extracelular do EGFR, que bloqueiam a ligação do ligante e levam a inibição da via de sinalização RAS-RAF-MEK-ERK.

Van Cutsem et al. (2016) observou em contraste que a resistência à terapia anti-EGFR é mediada por mutações no gene KRAS que resultam na ativação constitutiva das vias das cascatas do gene RAS; isso significa que o teste RAS é obrigatório antes do tratamento com anti EGFR e a análise de RAS deve incluir pelo menos os exons 2, 3 e 4 do KRAS (códon 12, 13, 59, 61, 117 e 156) e os exons 2, 3 e 4 do NRAS (códon 12, 13, 59, 61 e 117).

Há atualmente diversas tentativas de neutralizar o gene KRAS mutado, porém ainda é uma área em estudo. Uma das alternativas é neutralizar justamente os pontos mutados do gene (Figura 5), como no caso da mutação G12D onde há o desenvolvimento de moléculas que se ligam ao ponto mutado e previnem a interação com KRAS-SOS e a consecutiva formação ativa do KRAS-GTP, assim como em mutações G12V para inibir interações entre a ligação GTP RAS e RAF e compostos que se ligam ao ponto mutado do G12C e aumentam o nível de apoptose das linhas cancerígenas das células. Outras formas abordadas para tratamento é o uso do G-quadruplex (G4) que são sequências de ácidos nucleicos ricos em guanina com função regulatória do genoma e o uso de microRNAs (miRNAs) para também obter um controle biológico contra mecanismos cancerígenos através do silenciamento na expressão do gene (PORRU et al., 2018).

Figura 5: Alvos terapêuticos do KRAS – Principais genes e vias atingidas e seus respectivos alvos terapêuticos atualmente.



Fonte: Porru et al. (2018)

4. Considerações finais

É de conhecimento geral todo o impacto que um câncer gera em um organismo, ainda mais em casos em que se observa uma incidência alta com um desenvolvimento inicial geralmente assintomático como no caso do câncer colorretal. Dentre as causas deste câncer, a mutação no gene da família RAS representa uma incidência de 30-50%, sendo o gene KRAS o mais frequentemente mutado. O gene KRAS é um fator importantíssimo para o desenvolvimento do CCR, onde em casos de mutações, é responsável por desencadear um processo de ativação de cascatas que interferem diretamente nos fatores de crescimento e proliferação celular. No entanto deve-se observar que não somente o gene KRAS é o responsável pelo desenvolvimento do carcinoma, há também a interferência de genes supressores de tumor como o APC e o p53.

O gene KRAS apresenta diversos pontos específicos de mutações em seus domínios, sendo os mais frequentes nos códons 12 e 13, apesar das mutações nos códons e suas especificidades, há a ativação constitutiva das vias MAPK, PI3K e PLD, que acabam levando ao carcinoma devido à ativação e replicação celular constante. Atualmente há diversos métodos terapêuticos que ainda se encontram em seu estado inicial na tentativa de neutralizar essas mutações, como ligantes que competem com a mutação específica, uso de agentes alquilantes, ASOs e miRNAs.

Partido deste princípio, o trabalho expõe a importância da abordagem do gene para estudo desde o seu funcionamento regulado e suas funções na vida celular, até o momento em que ocorre alguma mutação pontual que desencadeie todo um processo tumoral e suas vias para um possível tratamento. Pode-se concluir que o gene KRAS é um gene muito complexo com vários possíveis sítios de mutações que influenciam em toda uma cascata de sinalização que acabam levando ao câncer e ao alvo terapêutico desejado.

Referências

- ANGULO, B. et al. A Commercial Real-Time PCR Kit Provides Greater Sensitivity than Direct Sequencing to Detect KRAS Mutations: A Morphology-Based Approach in Colorectal Carcinoma. **The Jornal of Molecular Diagnostics**, v. 12, i. 3, p. 291-299, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860464/>. Acesso em: 4 out. 2020.
- ARRINGTON, A. K. et al. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 10, p. 12153-12168. 2012. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.42A85696&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 30 ago. 2020.
- ASSIS, R. V. B. F. Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal: Guidelines Mundiais. **GED gastroenterol**, v. 30, n. 2, p. 62-74, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2011/v30n2/a2916.pdf>. Acesso em: 4 out. 2020.
- BALLESTER, V. RASHTAK, S. BOARDMAN, L. Clinical and molecular features of Young-onset colorectal cancer. **World journal of gastroenterology**. v. 22, i. 5, p. 1736-1744, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724605/>. Acesso em: 27 nov. 2020.
- BENTO, A. Como fazer uma revisão da literatura: Considerações teóricas e práticas. **Revista JA (Associação Acadêmica da Universidade da Madeira)**, n. 65, p. 42-44, 2012. Disponível em: <http://www3.uma.pt/bento/Repositorio/Revisaodaliteratura.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2020.
- BHATTACHARYA, S.; SOCINSKI, M. A.; BURNS, T. F. KRAS mutant lung cancer: progress thus far on an elusive therapeutic target. **Clinical and Translation Medicine**, v. 4, i. 35, 2015. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.F1014142&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 13 set. 2020.
- BLAJ, C. et al. Oncogenic Effects of High MAPK Activity in Colorectal Cancer Mark Progenitor Cells and Persist Irrespective of RAS Mutations. **American Association for Cancer Research**; v. 77, i. 7, p. 1763-1774, 2017. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/early/2017/03/22/0008-5472.CAN-16-2821.full.pdf>. Acesso em:
- BROSENS, R, P, M. Tumor and patient profiling to predict clinical outcome in patients with colorectal cancer. **Vrije Universiteit Amsterdam**; 2011. ISBN: 978-94-91211-28-7. Disponível em: <https://research.vu.nl/en/publications/tumor-and-patient-profiling-to-predict-clinical-outcome-in-patien>. Acesso em: 27 nov. 2020.
- CARPEÑO, J, C.; INIESTA, C, B. KRAS mutant NSCLC, a new opportunity for the synthetic lethality therapeutic approach. **Translational Lung Cancer Research**, v. 2, n. 2, 2013. Disponível em: <http://tlcr.amegroups.com/article/view/1032/1686>. Acesso em: 13 set. 2020.
- DINU, D. et al. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer--preliminary study. **Journal Of Medicine And Life**, v. 7, n. 4, p. 581-587, 2014. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=25713627&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 30 ago. 2020.
- DOBRE, M. et al. KRAS gene mutations - prognostic factor in colorectal cancer? **Romanian Journal Of Morphology And Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie**, v. 56, n. 2, p. 671-678, 2015. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=26429158&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 30 ago. 2020.
- INOUE, Y. et al. The prognostic value of KRAS mutations in patients with colorectal cancer. **Spandidos publications – Oncology reports**. p. 1579 – 1584, 2012. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2012.1974>. Acesso em: 13 set. 2020.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: CONCEITUAÇÃO, PRODUÇÃO E PUBLICAÇÃO. **Logeion: Filosofia da Informação**. V. 6, n. 1, p.57-73, 2019. Disponível em: <https://sites.usp.br/dms/wp-content/uploads/sites/575/2019/12/Revis%C3%A3o-Sistem%C3%A1tica-de-Literatura.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2020.

JANCÍK, S. et al. Clinical Relevance of KRAS in Human Cancers. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 16: 150960, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/45114641_Clinical_Relevance_of_KRAS_in_Human_Cancers. Acesso em: 4 out. 2020.

JIA, Y. et al. Characterization of distinct types of KRAS mutation and its impact on first-line platinum-based chemotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. **Spandidos**, v. 14, i. 6, p. 6525-6532, 2017. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.44355869&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 4 out. 2020.

JONES, R, P.; et al. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 116, i. 7, p. 923-929, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379149/>. Acesso em: 9 nov. 2020

LI, Weihua, et al. Not all mutations of KRAS predict poor prognosis in patients with colorectal cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 12, i. 3, p. 957-967, 2019. Disponível em: <http://www.ijcep.com/files/ijcep0088635.pdf>. Acesso em: 4 out. 2020.

MENEZES, C, C, S. et al. COLORECTAL CANCER IN THE BRAZILIAN POPULATION: MORTALITY RATE IN THE 2005-2015 PERIOD, **Revista Brasileira em promoção da saúde**, v. 29, n. 2, 2016. Disponível em: https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/4261/pdf_1. Acesso em: 9 nov. de 2020.

MESSERSMITH, W. KRAS: Guiding Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. **Clinical Advances in Hematology & Oncology**, v. 9, i. 10, 2011. Disponível em: https://www.hematologyandoncology.net/files/2013/09/ho1011_onccrc1.pdf. Acesso em: 13 set. 2020.

MORKEL, M. et al. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. **Oncotarget**, v. 6, i. 25, 2015. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.ADE254CA&lang=pt-br&site=eds-live>. Acesso em: 13 set. 2020.

NEUMANN, J. et al. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. **Pathology – Research and Practice**, v. 205, i. 12, p. 858-862, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033809002003>. Acesso em: 4 out. 2020.

PARIKH, C.; SUBRAHMANYAM, R.; REN, R. Oncogenic NRAS, KRAS, and HRAS Exhibit Different Leukemogenic Potentials in Mice. **American Association for Cancer Research**, v. 67, i. 15, p. 7139-7146, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662707/#> Acesso em: 4 out. 2020.

PARREIRAS, F. C. et al. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 23, i. 2, p. 221-227, 2013. DOI: 10.5935/2238-3182.20130034

PORRU, M. et al. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 37, i. 57, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850913/>. Acesso em: 4 out. 2020.

VAN CUTSEM, E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Oncology – ESMO**. v. 27, i. 8, p. 1386-1422, 2016.

Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/fulltext).

Acesso em: 9 nov. 2020

WICKI, A.; HEERMANN, R.; CHRISTOFORI, G. Kras in metastatic colorectal cancer. **Swiss Medical Weekly**, v. 140, i. 13122, 2010. Disponível em:

https://www.researchgate.net/figure/Kras-structure-and-activation-A-The-Kras-gene-Mutations-in-human-tumours-occur-most_fig1_49632955. Acesso em: 4 out. 2020.

WHO (World Health Organization). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. **International Agency for**

Research on Cancer. Press Release. N° 263. 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. Acesso em: 30 ago. 2020.